

**New biodegradable homo- and co-polymer(s) for pharmaceutical use -  
produced by polycondensation of prod. from heterolytic cleavage of aliphatic  
polyester with functionalised (cyclo)aliphatic cpd.**

**Patent number:** DE4224401  
**Publication date:** 1994-01-27  
**Inventor:** RAFLER GERALD DR (DE); MUELLER BERND PROF DR (DE)  
**Applicant:** PHARMATECH GMBH (DE)  
**Classification:**  
- **international:** C08G63/91; C08G63/68; C08G63/66; C08G69/44; C08G63/06; C08G63/08; A61K9/22  
- **europen:** A61K9/16H6D4, A61K47/34, C08G63/08, C08G63/664, C08G63/91B  
**Application number:** DE19924224401 19920721  
**Priority number(s):** DE19924224401 19920721

**Abstract of DE4224401**

New biodegradable homo- and co-polymers (I) are produced by: (a) heterolytically cleaving an aliphatic polyester with an aliphatic or cycloaliphatic cpd. contg. at least 2 functional substs.; and (b) polycondensing the prod. while eliminating low mol. wt. reaction prods..

**USE/ADVANTAGE** - (I) are useful as matrix materials for depot and controlled release drug formulations (e.g. of peptides, steroids, cytostatics and antibiotics) in human and veterinary medicine and for resorbable surgical sutures, etc.. The method does not have the limitations of prior art processes (e.g. described in DE3430852 and DE4308852). In partic., a wider range of linear polymers having partic. solubility properties can be produced.

---

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

**BEST AVAILABLE COPY**



⑨ BUNDESREPUBLIK

DEUTSCHLAND



DEUTSCHES

PATENTAMT

# Offenlegungsschrift

⑩ DE 42 24 401 A 1

⑥ Int. Cl. 5:

C 08 G 63/91

C 08 G 63/68

C 08 G 63/66

C 08 G 69/44

C 08 G 63/06

C 08 G 63/08

A 61 K 9/22

⑪ Aktenzeichen: P 42 24 401.3

⑫ Anmeldetag: 21. 7. 92

⑬ Offenlegungstag: 27. 1. 94

DE 42 24 401 A 1

⑦ Anmelder:

Pharmatech GmbH, 24220 Flintbek, DE

⑧ Vertreter:

Stolberg-Wernigerode, Graf zu, U., Dipl.-Chem.  
Dr.rer.nat.; Suchantke, J., Dipl.-Ing.; Huber, A.,  
Dipl.-Ing.; von Kameke, A., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.;  
Voelker, I., Dipl.-Biol.; Franck, P., Dipl.-Chem.ETH  
Dr.sc.techn.; Both, G., Dipl.-Phys. Dr.rer.nat.,  
Pat.-Anwälte, 22607 Hamburg

⑨ Erfinder:

Rafler, Gerald, Dr., O-1580 Potsdam, DE; Müller,  
Bernd, Prof. Dr., 2302 Flintbek, DE

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑩ Neue biologisch abbaubare Polymere für die Arzneistoffgalenik

⑪ Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung biologisch abbaubarer Homo- und Copolymeren, bei dem biologisch abbaubare Homo- und Copolyester mit bi- bzw. höherfunktionalen Verbindungen gespalten und anschließend unter Einbau der Modifizierungskomponente wieder zu hochmolekularen Heterokettenpolymeren polykondensiert werden. Ein besonderer Vorteil des Verfahrens ist, daß die Modifizierungskomponente in beliebiger Menge in das Polymer eingebaut werden kann.

DE 42 24 401 A 1

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

BUNDESDRUCKEREI 11. 93 308 064/250

11/51

## Beschreibung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer modifizierter biologisch abbaubarer Homo- und Copolymeren. Diese Polymere können vorzugsweise als Matrixmaterialien in parenteralen Langzeitabgabesystemen für spezielle Pharmaka, wie Peptide, Steroide, Cytostatika und Antibiotika, in der Human- und Veterinärmedizin sowie für diverse resorbierbare medizinische Hilfsmittel; insbesondere in der chirurgischen Praxis, eingesetzt werden.

Der Einsatz biologisch abbaubarer Polymere in Depotarzneiformen mit retardierter bzw. kontrollierter Wirkstofffreisetzung wird vor allem durch ihr *in vivo* Freisetzung- und Resorptionsverhalten bestimmt. Beides hängt in komplexer Weise von der chemischen Struktur des Wirkstoffs und des polymeren Matrixmaterials, von Molmasse und Molmassenverteilung des Polymeren sowie von seiner Morphologie ab. Biologisch abbaubare Polymere für die Arzneistoffgalenik sind vor allem aus der Gruppe der aliphatischen Polyester und – in wesentlich geringerem Umfang – der aliphatischen Polyamide bekannt. Die medikamentöse Therapie mit solchen Depotarzneiformen erfordert ein breites Spektrum unterschiedlichen Freisetzungsvorhalts, das man vor allem über die chemische Struktur zu steuern sucht.

Üblicherweise werden für diese pharmazeutischen Applikationen binäre Copolyester, beispielsweise der Glykol- und der Milchsäure eingesetzt (G.W. Hastings, P. Dualaque, Macromolecular Materials, CRC Press, Boca Raton, Florida 1984). Auch andere Kombinationen von  $\alpha$ - bzw.  $\omega$ -Hydroxycarbonsäuren werden in der Fachliteratur beschrieben (vgl. beispielsweise R. Mank, G. Rafler, B. Nerlich, Pharmazie 46 (1991), 9). Wie in der DE-OS 34 30 852 beschrieben, läßt sich die Palette der aliphatischen Polyester durch Verwendung von binären oder ternären Copolymeren, die neben Milch- oder Glykolester bzw. Milch- und Glykolsäure hydroxylgruppenhaltige Verbindungen, vor allem Monsaccharide bzw. ihre Reduktionsprodukte enthalten, beträchtlich erweitern.

Die Homo- und Copolymeren der  $\alpha$ - bzw.  $\omega$ -Hydroxycarbonsäuren können durch Ringöffnungspolymerisation der cyclischen Diester (Lactide bzw. Lactone) oder durch Polykondensation der Hydroxycarbonsäuren selbst synthetisiert werden. Im Fall der  $\alpha$ -Hydroxycarbonsäuren führt die Polykondensation aufgrund der thermodynamischen Stabilität ihrer cyclischen Ester und des Ringkettengleichgewichts jedoch nur zu relativ niedermolekularen Produkten mit einem mittleren Molekulargewicht  $M_n \leq 5000$ . Hochmolekulare Polyester der  $\alpha$ -Hydroxycarbonsäuren erhält man ausschließlich durch Ringöffnungspolymerisation der cyclischen Diester. Sowohl bei der Polykondensationsreaktion als auch der Ringöffnungspolymerisation werden Stern-Polymeren gebildet, d. h. ein Polyolrest als Zentralstelle ist von mehreren Säurerest-Ketten umgeben.

Insbesondere für die Darstellung modifizierter Polylactide bzw. Poly(glycolid-co-lactid)e bedeuten die bekannten Syntheseverfahren Ringöffnungspolymerisation für höher- und hochmolekulare und Polykondensation für niedermolekulare Materialien eine erhebliche Beschränkung hinsichtlich Art und Konzentration der Modifizierungskomponenten, wie dies aus der DE-OS 43 08 852 auch ersichtlich ist. Werden die modifizierten Polylactide oder Poly(lactid-co-glycolid)e wie üblich durch Ringöffnungspolymerisation synthetisiert, so wirken die hydroxylhaltigen Comonomeren als Coinitiatoren in der Initiierungsreaktion, und sie können deshalb infolge der bekannten Zusammenhänge zwischen mittleren Molekulargewicht und Coinitiatorkonzentration nur in geringen Mengen von weniger als 1 Mol% zugesetzt werden (vgl. beispielsweise H.-G. Elias: "Makromoleküle", Basel/Heidelberg: Hüthig & Wepf, 1975). Dementsprechend werden in der DE-OS 43 08 852 im allgemeinen auch nur 0,2% an Modifizierungskomponente im Vergleich zu Dilactid bzw. Dilactid-Diglycolid-Gemischen zugesetzt. Derartige geringe Mengen an Modifizierungskomponente können den chemischen Charakter, der von der Natur der im Makromolekül vorhandenen Bindungen determiniert wird, nicht signifikant gegenüber dem unmodifizierten Polymeren verändern. Möglich sind nur gewisse Beeinflussungen des Löse- bzw. Quellverhaltens durch die Bildung vernetzter Strukturen mit der hydroxylgruppenhaltigen Komponente als Ausgangsstelle der Verzweigung. Werden, wie galenisch häufig gewünscht, größere Mengen an Modifizierungskomponente eingesetzt, so werden in Übereinstimmung mit den bekannten Gesetzmäßigkeiten zum Einfluß von Coinitiatoren auf den Verlauf von Polymerisationsprozessen auch nur niedermolekulare Produkte mit Molmassen unter 3500 g/Mol erhalten, wie in der DE-OS 43 08 852 ausgeführt.

Weiterhin ist bei dem Einsatz von Coinitiatoren als Modifizierungskomponente nicht nur die Konzentration begrenzt, sondern vor allem auch die chemische Struktur der Komponente. Gefordert ist Kompatibilität mit dem Initiator und den der jeweiligen Polymerisation zugrundeliegenden Wachstumsreaktionen. Im Falle der Ringöffnungspolymerisation können nur hydroxylgruppenhaltige Verbindungen eingesetzt werden, da nur sie als Coinitiatoren wirken (vgl. auch F.E. Kohn et al., J. Appl. Polymer Sci. 29 (1984) 3265).

Auch für die Darstellung durch Polykondensation gelten erhebliche Einschränkungen. Hier muß vor allem die Stöchiometrie der Endgruppen durch den Comonomereinsatz gewahrt bleiben. Bei Verwendung von höherfunktionellen Monomeren besteht darüber hinaus bereits bei relativ niedrigen Umsetzungsgraden die Gefahr der Vernetzung im Reaktionsverlauf. Derartige Materialien sind unlöslich und schwer schmelzbar und können daher nach den üblichen Methoden nicht mit Arzneistoffen beladen und zu einer applizierbaren Arzneiform verarbeitet werden.

Aufgabe der Erfindung ist die Entwicklung eines Verfahrens für parenteral applizierbare Polymere, das von resorbierbaren Polyestern ausgehend die Darstellung beliebiger biologisch abbaubarer Copolymerer mit Heterokettenstruktur gestattet. Das Verfahren soll bezüglich der Struktur und der Konzentration der Modifizierungskomponente nicht den Einschränkungen der bekannten Verfahren, wie z. B. Ringöffnungspolymerisation und Gleichgewichtspolykondensation, unterliegen.

Weitere Aufgabe der Erfindung ist die Darstellung neuer, speziell modifizierter biologisch abbaubarer Polymere, die als Matrixmaterialien für pharmazeutische Depotarzneiformen bzw. für Systeme mit gesteuerter Wirkstofffreisetzung angewendet werden können.

# DE 42 24 401 A1

Unter "biologisch abbaubar" ist im Zusammenhang mit der biomedizinischen Applikation von Polymeren die Biokompatibilität der Polymeren und ihrer Abbauprodukte sowie die vollständige Resorbierbarkeit des Polymeren in einem überschaubaren Zeitraum von einigen Tagen bis zu einigen Monaten zu verstehen. Die erfundungsgemäß als Ausgangsstoffe eingesetzten aliphatischen Homo- und Copolyester weisen sowohl die erforderliche Biokompatibilität als auch die rückstandsfreie Resorbierbarkeit auf, wie umfangreiche klinische Studien sowie der jahrelange erfolgreiche Einsatz als resorbierbare chirurgische Nahtmaterialien gezeigt haben.

Erfundungsgemäß wird die Aufgabe dadurch gelöst, daß hochmolekulare biologisch abbaubare Homo- und Copolyester zunächst mit einer bi- bzw. höherfunktionellen Verbindung alkoholisch, aminolytisch oder acidolytisch gespalten und anschließend in einem zweiten Reaktionsschritt unter Einbau der Modifizierungskomponente wieder zu einem hochmolekularen Heterokettenpolymeren, wie Polyester, Polyesteramiden, Polyetherstern oder Polyesteranhydriden, polykondensiert werden.

Als bi- bzw. höherfunktionelle Modifizierungskomponente eignen sich alle Stoffe, die als funktionelle Gruppen Hydroxyl-, Amino- oder Carboxylgruppen allein oder in beliebiger Kombination enthalten. Beispiele für solche Modifizierungskomponenten sind Polyole, wie z. B. Diole, Triole und Hexole (Zuckeralkohole), Diamine, Aminoalkohole, Dicarbonsäuren, Hydroxycarbonsäuren, Hydroxypolycarbonsäuren sowie bi- und trifunktionelle Aminosäuren.

Bevorzugte Polyole sind die Hexole, besonders bevorzugt sind die Hexole Mannit und Sorbit. Bevorzugte Aminosäuren sind bi- und trifunktionelle Aminosäuren, hier vor allem die  $\alpha$ -Aminosäuren, insbesondere die  $\alpha$ -L-Aminosäuren. Ganz besonders bevorzugt sind die natürlich vorkommenden  $\alpha$ -L-Aminosäuren, wie zum Beispiel L-Glycin, L-Alanin, L-Glutaminsäure, L-Lysin. Bevorzugte Hydroxycarbonsäuren sind Milch-, Glykol-, Hydroxybutter- und Hydroxycapronsäure sowie als polyfunktionelle Vertreter Wein- und Zitronensäure. Als reine Dicarbonsäuren können als Modifizierungskomponenten Bernstein- und Sebacinsäure eingesetzt werden.

Erfundungsgemäß geeignete biologisch abbaubare Polymere sind z. B. Polyester, wie z. B. Polyglycolid, Polylactid, Polyhydroxybuttersäure und Polycaprolacton sowie alle Copolymeren dieser Polyester in beliebiger Zusammensetzung. Besonders geeignete biologisch abbaubare Polymere sind die die Homo- und Copolyester der Glykol und der D-, L- bzw. L-Milchsäure.

Gegenstand der Erfahrung sind auch die bei der Alkoholysis der Aminolyse bzw. der Acidolysis der Polymeren gemäß den Reaktionsgleichungen (1) bis (3) gebildeten, die Modifizierungskomponente als terminale Endgruppe enthaltenden Reaktionsprodukte I bis III.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

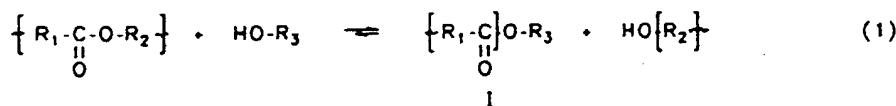
50

55

60

65

## Alkoholysis

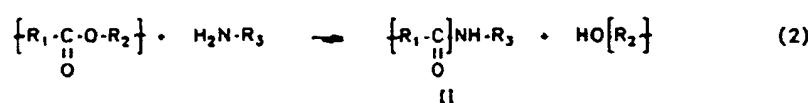


$R_1$  = Polyesterrest mit einer mittleren Molmasse von 500 g/mol  $\leq M_n \leq$  50 000 g/mol mit einer Methylengruppenzahl der Monomereinheit von  $n_{CH_2} = 1$  bis  $n_{CH_2} = 5$ , wobei eine  $CH_2$ -Gruppe durch einen Alkylrest substituiert sein kann.

$R_2 = R_3$  weist die gleiche chemische Struktur wie  $R_1$  auf, unterscheidet sich jedoch — ausgenommen den speziellen Fall  $M_{R_1} = M_{R_3}$ , bei gleicher Kettenlänge — in der mittleren Molmasse.

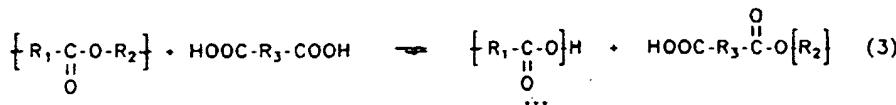
$R_3$  = mono- bzw. polyfunktioneller hydroxy-, amino- oder/und carboxysubstituierter aliphatischer oder cycloaliphatischer Rest.

## Aminolyse



$R_1, R_2, R_3$  entsprechend Gleichung (1)

## Acidolysis

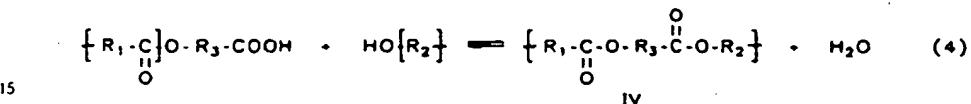


$R_1, R_2$  entsprechend Gleichung (1),  $R_3$  aliphatischer oder cycloaliphatischer Rest

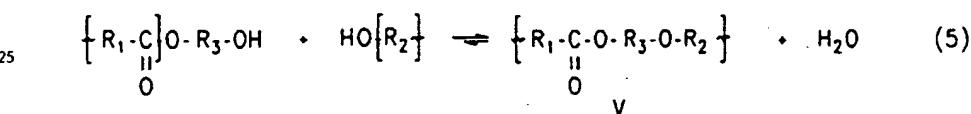
Die mittleren Molekulargewichte der primären Spaltungsprodukte sind der Konzentration der Modifizierungskomponente und ihrer Funktionalität direkt proportional. Die Molekulargewichte der kettenverknüpfend behandelten primären Spaltungsprodukte sind vor allem von der Art der funktionellen Gruppen und ihrer Reaktivität sowie dem Grad der Desorption der flüchtigen Reaktionsprodukte abhängig.

5 Nicht nur die bekannte polykondensationsfähige Kombination von Carboxyl- und Hydroxylgruppen ergibt hochmolekulare Kondensationsprodukte (Reaktionsgleichungen (4) und (6)), sondern auch die ether- und amin-haltigen Polymeren weisen hohe Molekulargewichte auf (Reaktionsgleichungen 5, 7 und 8).

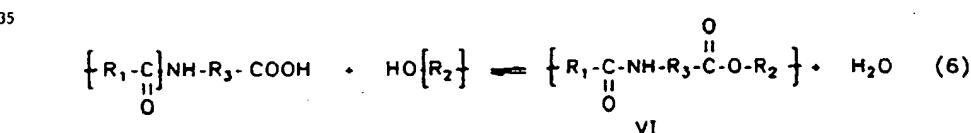
## Polyester



## 20 Polyetherester



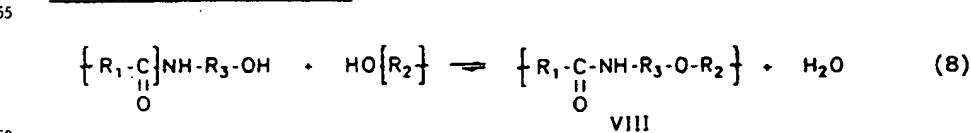
### Polvesteramid

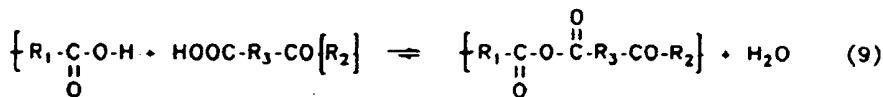


### Polyesteramidamin



## Polyetheresteramid



Polyesteranhydrid

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> jeweils entsprechend Gleichung (1)

Die erfindungsgemäßen Verfahren erlauben die Herstellung biologisch abbaubarer Polymere mit einem beliebigen Gehalt einer Modifizierungskomponente. Vorzugsweise beträgt der Gehalt der Modifizierungskomponente 0,005 bis 0,1 mol pro mol Monomereinheit. Auf diese Weise läßt sich das Abbauverhalten gezielt der gewünschten Anwendung anpassen und in beliebiger Weise steuern.

Die erfindungsgemäßen Polymere zeichnen sich dadurch aus, daß sie die Modifizierungskomponente oder -komponenten statistisch über die Polymerketten verteilt enthalten. Es handelt sich um lineare Moleküle und nicht um Stern-Polymere, wie sie aus dem Stand der Technik bekannt sind.

Durch die Wahl der Art und Menge der Modifizierungskomponente läßt sich das Löslichkeitsverhalten der biologisch abbaubaren Polymere in bisher nicht bekannter Breite beeinflussen. Auf diese Weise werden Polymere zugänglich, die – im Gegensatz zu den bekannten Polymeren – in physiologisch unbedenklichen Lösungsmitteln löslich sind, so daß die Verwendung chlorierter Kohlenwasserstoffe bei der Beladung mit Arzneistoffen vermieden werden kann. Diese Eigenschaft macht die erfindungsgemäßen Polymere besonders als Matrix für Lösungsmittelempfindliche Arzneistoffe interessant.

Im folgenden wird die Erfindung anhand von Beispielen erläutert.

## Ausführungsbeispiele

## Mannithaltige Polylactide

## Beispiel 1

## 1.1 Spaltungsreaktion: Alkoholyse von Poly-D,L-Lactid mit Mannit

14,4 g Poly-D,L-Lactid mit einer relativen Lösungsviskosität von  $\eta_{rel} = 1,62$  (wenn nicht anders angegeben, beziehen sich alle  $\eta_{rel}$ -Werte auf eine 0,5%ige Lösung in Dimethylformamid (DMF) bei 20°C) werden bei 180°C unter Stickstoff und intensivem Rühren mit 0,182 g Mannit umgesetzt. Nach vier Stunden wird die Reaktion beendet und das Reaktionsprodukt in Dimethylformamid gelöst, in Ethanol gefällt und im Vakuum bei Raumtemperatur getrocknet. Das Material weist eine relative Lösungsviskosität von  $\eta_{rel} = 1,43$  auf. Das membranosmometrisch ermittelte Molekulargewicht  $M_n$  beträgt 40 500 g/mol.

## 1.2 Polykondensation des mannithaltigen Reaktionsproduktes entsprechend Gleichung (5)

Das entsprechend (1.1) hergestellte primäre Spaltungsprodukt wird bei 180°C und 0,1 bis 0,2 Torr unter intensiver Durchmischung der Schmelze zwei Stunden lang polykondensiert. Nach beendeter Polykondensation wird in DMF gelöst, in Ethanol gefällt und im Vakuum getrocknet. Das mannithaltige Poly-D,L-Lactid weist eine relative Lösungsviskosität von  $\eta_{rel} = 1,58$  auf.

## Beispiele 2 bis 4

Entsprechend Beispiel 1 werden Poly-D,L-Lactide (PLA) unterschiedlicher Molekulargewichte alkoholisiert und die mannithaltigen primären Spaltungsprodukte wieder polykondensiert.

Tabelle 1: Mannithaltige Poly-D,L-Lactide

Beispiel	PLA (Edukt) $\eta_{rel}$	Mannit/PLA Molverhältnis	Spaltung $\eta_{rel}$	Polykondensation (Produkt) $\eta_{rel}$
2	1,618	0,0125	1,28	1,48
3	1,618	0,025	1,25	1,50
4	2,189	0,005	1,44	1,80

# DE 42 24 401 A1

## Sorbithaltige Poly-D,L-Lactide

### Beispiele 5 und 6

5 28,8 g D,L-PLA mit einer relativen Lösungsviskosität von  $\eta_{rel} = 1,62$  werden mit 1,82 g Sorbit innerhalb von einer Stunde gespalten und anschließend im Vakuum bei 180°C polykondensiert. Das sorbithaltige Polylactid wird in DMF gelöst, in Ethanol gefällt und im Vakuum getrocknet. In Abhängigkeit von den Polykondensationszeiten werden die in Tabelle 2 zusammengestellten relativen Lösungsviskositäten erhalten.

10

Tabelle 2: Sorbithaltige Poly-D,L-Lactide

Beispiel	Polykondensationszeit/h	$\eta_{rel}$
5	2	1,25
6	4	1,29

20

### Beispiel 7

## Sorbithaltiges Poly(glycolid(50)-co-lactid(50))

25 26,0 g Poly(glycolid(50)-co-lactid(50)) mit einer relativen Lösungsviskosität von  $\eta_{rel} = 1,35$  werden entsprechend Beispiel 1 mit 1,82 g Sorbit gespalten und anschließend entsprechend Beispiel 2 polykondensiert. Die Reaktionszeit für die heterolytische Spaltung beträgt 1 h und für die anschließende Polykondensation 2 h. Der sorbithaltige äquimolar zusammengesetzte Copolyester weist eine relative Lösungsviskosität von  $\eta_{rel} = 1,29$  auf.

30

## Aminosäurehaltige Polylactide

### Beispiel 8

35

## Glycinhaltiges Polylactid

40 28,8 g D,L-PLA mit einer relativen Lösungsviskosität von  $\eta_{rel} = 1,78$  werden analog Beispiel 1 mit 0,75 g L-Glycin bei 180°C umgesetzt und aufgearbeitet. Das Reaktionsprodukt weist in DMF einen  $\eta_{rel}$ -Wert von 1,38 auf. Nach Polykondensation analog Beispiel 2 wird ein glycinhaltiges Polylactid mit einem  $\eta_{rel}$ -Wert von 1,69 erhalten. Die Reaktionszeit für die heterolytische Spaltung beträgt 1 h und für die anschließende Polykondensation 2 h.

45

### Beispiele 9 bis 11

Analog Beispiel 8 werden zur Modifizierung von Polylactid bi- und trifunktionelle Aminosäuren eingesetzt. Die erhaltenen aminosäure-terminierten bzw. aminosäurehaltigen Produkte sind in Tabelle 3 beschrieben.

50

Tabelle 3: Aminosäurehaltige Poly-D,L-Lactide

Beispiel	Aminosäure	Molverhältnis Aminosäure/PLA	Spaltung	Polykondensation
			$\eta_{rel}$	$\eta_{rel}$
9	L-Alanin	0,005	1,34	1,72
10	L-Glutamin-säure	0,01	1,29	1,64
11	L-Lysin	0,05	1,16	1,80

65

### Beispiel 12

## Sorbithaltige Poly- $\beta$ -hydroxybuttersäure (PHB)

# DE 42 24 401 A1

17,2 g PHB mit einer relativen Lösungsviskosität von = 2,60 werden entsprechend Beispiel 1 mit 0,364 g Sorbit umgesetzt und anschließend entsprechend Beispiel 2 polykondensiert und aufgearbeitet. Die Reaktionszeit für die heterocyclische Spaltung beträgt 1 Stunde und für die anschließende Polykondensation 2 Stunden. Die sorbithaltige PHB weist eine relative Lösungsviskosität von  $\eta_{rel} = 1,88$  auf.

## Beispiel 13

Die entsprechend Beispiel 1 bis 12 hergestellten biologisch abbaubaren Polymeren weisen in Abhängigkeit von der Art und der Konzentration der Modifizierungskomponente in organischen Lösungsmitteln unterschiedliche Löslichkeiten auf. Damit lassen sich die Polymeren den vom jeweiligen Arzneistoff geforderten günstigsten Verformungsbedingungen, beispielsweise zu Mikrosphären oder zu Filmen optimal anpassen.

5

10

15

Tabelle 4

Löslichkeit der biologisch abbaubaren Polymere in organischen Lösungsmitteln

Beispiel	löslich in	Mindestlöslichkeit g/l	
1	Aceton, Chloroform, Methylenchlorid, Ethylacetat, DMF	125	20
2	Chloroform, Methylenchlorid, DMF	75	
3	Chloroform, Methylenchlorid, DMF	75	25
4	Aceton, Chloroform, Methylenchlorid, Ethylacetat, DMF	125	
5	Chloroform, Methylenchlorid, DMF	150	30
6	Chloroform, Methylenchlorid, DMF	150	
7	Chloroform, DMF	75	
8	DMF, Dimethylacetamid	150	35
9	Chloroform, Methylenchlorid, DMF	150	
10	DMF, Dimethylacetamid	50	40
11	DMF, Dimethylacetamid	50	
12	Chloroform	35	

45

## Beispiel 14

Zur Charakterisierung des Quell- und Abbauphase wurden aus den erfundungsgemäß hergestellten Polymeren durch Lösungsmittelverdampfung Mikropartikel hergestellt und diese in einer Phosphatpufferlösung von pH = 7 bei 37°C gelagert. Für diese Untersuchungen wurde ein Verhältnis der Pufferlösung zum Polymeren von 200 : 1 gewählt.

50

55

60

65

DE 42 24 401 A1

14.1: Mannithaltiges Poly-D,L-Lactid

(Beispiel 1, Alkoholyseprodukt)

5

10

15

20

Zeit d	Wasseraufnahme g/g	Masseverlust %	$\eta_{rel}$
3	0,002	22,2	1,66
7	0,004	23,7	1,64
14	0,005	24,7	1,60
21	0,004	25,8	1,56
28	0,010	26,0	1,55
42	0,022	28,4	1,49

25

14.2: Mannithaltiges Poly-D,L-Lactid

(Beispiel 1, Polykondensationsprodukt)

30

35

40

Zeit d	Wasseraufnahme g/g	Masseverlust %	$\eta_{rel}$
7	0,16	0,6	1,52
14	0,38	0,8	1,51
21	0,38	1,4	1,52
28	0,42	1,8	1,50
42	0,47	2,4	1,45
63	0,46	5,9	1,40

45

14.3: Mannithaltiges Poly-L-lactid

(Molverhältnis: 0,0125)

50

55

60

Zeit d	Wasseraufnahme g/g	Masseverlust %	$\eta_{rel}$
7	0,14	1,4	1,12
14	0,24	1,7	1,12
21	0,40	2,3	1,12
28	0,52	2,3	1,10
42	0,74	5,1	1,08

65

DE 42 24 401 A1

14.4: Sorbithaltiges Poly(glycolid(50)-co-lactid(50))

(Beispiel 7)

Zeit d	Wasseraufnahme g/g	Masseverlust %	$\eta_{rel}$
7	0,49	12,1	1,25
14	0,96	27,0	1,19
21	1,82	45,0	1,11
28	2,03	60,9	1,08
42	3,67	80,5	1,04

14.5: Cyclodextrinhaltiges Poly-L-lactid (0,9 Masse-%)

Zeit d	Wasseraufnahme g/g	Masseverlust %	$\eta_{rel}$
3	0,01	2,9	1,85
7	0,09	4,3	1,75
14	0,10	7,0	1,64
21	0,13	7,7	1,63
28	0,14	7,9	1,57
42	0,15	8,1	1,54

Patentansprüche

1. Biologisch abbaubare Heterokettenpolymere, dadurch gekennzeichnet, daß sie durch heterolytische Spaltung aliphatischer Polyester mit bi- oder höherfunktionell substituierten Aliphaten oder Cycloaliphaten und anschließende Polykondensation unter Abspaltung niedermolekularer Reaktionsprodukte herstellbar sind.
2. Biologisch abbaubares Heterokettenpolymer nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Gehalt des/der bi- oder höherfunktionell substituierten Aliphaten oder Cycloaliphaten 0,005 bis 0,1 Mol pro Mol Monomereinheit beträgt.
3. Biologisch abbaubares Heterokettenpolymer gemäß einem der Ansprüche 1 bis 2, dadurch gekennzeichnet, daß der oder die substituierte(n) Aliphat(en) oder Cycloaliphat(en) nach heterolytischer Spaltung als terminale Endgruppe(n) und/oder Kettenbaustein(e) im Polymeren enthalten ist (sind).
4. Biologisch abbaubares Heterokettenpolymer gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß der oder die substituierte(n) Aliphat(en) oder Cycloaliphat(en) Hydroxyl- und/oder Amino- und/oder Carboxylgruppen enthält.
5. Verfahren zur Herstellung biologisch abbaubarer Heterokettenpolymere, dadurch gekennzeichnet, daß aliphatische Polyester mit bi- oder höherfunktionell substituierten Aliphaten oder Cycloaliphaten heterolytisch gespalten und anschließend unter Abspaltung niedermolekularer Reaktionsprodukte wieder polykondensiert werden.
6. Verfahren gemäß Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß als substituierte Aliphaten oder Cycloaliphäten Polyole verwendet werden.
7. Verfahren gemäß Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß als substituierte Aliphaten oder Cycloaliphäten Diole verwendet werden.
8. Verfahren gemäß Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß als substituierte Aliphaten oder Cycloaliphäten Triole verwendet werden.
9. Verfahren gemäß Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß als substituierte Aliphaten oder Cycloaliphäten Hexole (Zuckeralkohole) verwendet werden.
10. Verfahren gemäß Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß die Hexole Mannit oder/und Sorbit verwen-

# DE 42 24 401 A1

det werden.

11. Verfahren gemäß Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß als substituierte Aliphaten oder Cycloaliphaten bi- oder trifunktionelle Aminosäuren eingesetzt werden.

12. Verfahren gemäß Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß als Aminosäuren  $\alpha$ -Aminosäuren eingesetzt werden.

13. Verfahren gemäß Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß als Aminosäuren die natürlich vorkommenden  $\alpha$ -L-Aminosäuren eingesetzt werden.

14. Verfahren gemäß Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß als substituierte Aliphaten oder Cycloaliphaten hydroxy-, amino- oder carboxysubstituierte Verbindungen eingesetzt werden, wobei die funktionellen Gruppen allein oder in beliebiger Kombination vorliegen können.

15. Verfahren gemäß Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß als substituierte Aliphaten oder Cycloaliphaten Hydroxycarbonsäuren eingesetzt werden.

16. Verfahren gemäß Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, daß als Hydroxycarbonsäuren Milch- oder/und Glykol- oder/und Hydroxybutter- oder/und Hydroxycapronsäure eingesetzt werden.

17. Verfahren gemäß Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, daß als Hydroxycarbonsäuren Wein- oder/und Zitronensäure eingesetzt werden.

18. Verfahren gemäß Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß als substituierte Aliphaten oder Cycloaliphaten Dicarbonsäuren eingesetzt werden.

19. Verfahren gemäß Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, daß als Dicarbonsäuren Bernstein- oder/und Sebacinsäure eingesetzt werden.

20. Verfahren nach einem der Ansprüche 5 bis 19, dadurch gekennzeichnet, daß der aliphatische Polyester ein Copolymer der Glykol- und der Milchsäure ist.

21. Verfahren nach Anspruch 20, dadurch gekennzeichnet, daß der aliphatische Polyester ein Copolymer der Glykol- und der Milchsäure im Verhältnis 1 : 1 ist.

22. Verfahren nach einem der Ansprüche 5 bis 19, dadurch gekennzeichnet, daß der Polyester ein Polylactid ist.

23. Verfahren nach einem der Ansprüche 5 bis 19, dadurch gekennzeichnet, daß der aliphatische Polyester ein Polyglycolid ist.

24. Verfahren nach einem der Ansprüche 5 bis 19, dadurch gekennzeichnet, daß der aliphatische Polyester Poly- $\beta$ -hydroxybuttersäure ist.

25. Verfahren nach einem der Ansprüche 5 bis 19, dadurch gekennzeichnet, daß der aliphatische Polyester ein Polycaprolacton ist.

26. Verfahren nach einem der Ansprüche 5 bis 19, dadurch gekennzeichnet, daß der aliphatische Polyester ein Copolymer aus Polylactid und/oder Polyglycolid und/oder Polyhydroxybuttersäure und/oder Polycaprolacton ist.

27. Verfahren nach einem der Ansprüche 5 bis 26, dadurch gekennzeichnet, daß pro Mol Monomereinheit 0,005 bis 0,1 Mol des/der bi- oder höherfunktionell substituierten Aliphaten oder Cycloaliphaten verwendet werden.

28. Verwendung von biologisch abbaubaren Heterokettenpolymeren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4 als Matrixmaterialien für pharmazeutische Depotarzneiformen oder für Systeme mit gesteuerter Wirkstofffreisetzung.

45

50

55

60

65

This Page Blank (uspto)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

**BLACK BORDERS**

**IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

**FADED TEXT OR DRAWING**

**BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

**SKEWED/SLANTED IMAGES**

**COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

**GRAY SCALE DOCUMENTS**

**LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

**REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

**OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**

This Page Blank (uspto)